

10/534543

JC20 Rec'd PCT/PTO 10 MAY 2005

DOCKET NO.: 271515US0PCT

#2

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Helmut AUWETER, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/12557

INTERNATIONAL FILING DATE: November 11, 2003

FOR: PULVERULENT PHYTOSTEROL FORMULATIONS

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Germany	102 53 111.0	13 November 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/12557.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

EP03/12557

#2



REC'D 16 DEC 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 53 111.0

**Anmeldetag:** 13. November 2002

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft,  
Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Pulverförmige Phytosterol-Formulierungen

**IPC:** C 07 J, A 23 L, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 03. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Jerofsky

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## Patentansprüche:

1. Pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, enthaltend mindestens ein Phytosterol mit einer mittleren Teilchengröße von 0,01 bis 100 µm.  
5
2. Phytosterol-Formulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Phytosterol in teilmorpher Form vorliegt.  
10
3. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Phytosterol in einer Schutzkolloid-Matrix eingebettet ist.  
15
4. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend 0,1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer Phytostero-  
20 le, wobei sich die Gew.-Prozentangaben auf die Trockenmasse des Pulvers beziehen.
5. Phytosterol-Formulierungen nach Anspruch 4, enthaltend 5 bis 70 Gew.-% eines oder mehrerer Schutzkolloide.
6. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 4 oder 5,  
25 enthaltend zusätzlich 0,1 bis 70 Gew.-% eines oder mehrerer Weichmacher.
7. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 4 bis 6, enthaltend zusätzlich 0,01 bis 70 Gew.-% eines oder mehrerer  
30 Emulgatoren.
8. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 4 bis 7, enthaltend zusätzlich 0,01 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Antioxidantien und/oder Konservierungsmittel.  
35
9. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie wasserdispergierbar sind.
10. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Phytosterol-For-  
40 mulierungen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

## 2

- 5  
a<sub>1</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel löst oder
- 10  
a<sub>2</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel löst und
- 15  
b) die nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltene Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids mischt, wobei die hydrophobe Phase des Phytosterols als disperse Phase entsteht, und
- 20  
c) die gebildete Dispersion für die Herstellung eines Trockenpulvers von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.
- 25  
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 30  
a) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 50°C bis 240°C löst,
- 35  
b) die erhaltene Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pektin, Kasein, Kaseinat, Gummi Arabicum, modifizierte Stärke und Fischgelatine mischt, wobei sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt und
- 40  
c) die gebildete Dispersion in ein Trockenpulver überführt.
- 45  
12. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Phytosterol in einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines Schutzkolloids mahlt und die so erhaltene Phytosterol Suspension für die Herstellung eines Trockenpulvers trocknet.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen auf eine ausreichend hohe Temperatur erhitzt, um ein vollständiges oder teilweises Schmelzen der Phytosterole zu bewirken, und man

## 3

diese Schmelze vor der Überführung in ein Trockenpulver wieder abkühlt.

- 5 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen über einen Zeitraum von 0,05 bis 200 Sekunden auf eine Temperatur von 150 bis 200°C gehalten wird und vor der Überführung in ein Trockenpulver auf eine Temperatur von zwischen 20 und 80°C abgekühlt wird.
- 10 15. Verwendung der Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln sowie als Zusatz zu Lebensmitteln, Tierfuttermitteln, pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen.
- 15 16. Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1.

20

25

30

35

40

45

## Pulverförmige Phytosterol-Formulierungen

## Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln, in Lebensmitteln und Tierfuttermitteln sowie in pharmazeutischen und kosmetischen Präparaten.

10

Als Phytosterole werden Sterole bezeichnet, die aus Pflanzen und Hefen isoliert werden. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffklasse sind z.B. Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol sowie deren hydrierte Derivate wie Campestanol und  $\beta$ -Sitostanol. Phytosterole sind strukturell dem Cholesterol ähnlich. Da beispielsweise  $\beta$ -Sitosterol die Absorption von Cholesterol hemmt, wird es als Lipidsenker zur Prophylaxe von Arteriosklerose und Hyperlipidämie eingesetzt.

15

Zur Senkung des Cholesterinspiegels werden Phytosterole häufig als Zusatzstoffe in diätetischen Lebensmitteln wie z.B. für Margarine verwendet.

20

Phytosterole sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit erschwert häufig die Anwendbarkeit der Phytosterole bei der Herstellung von Lebensmittelzubereitungen sowie von kosmetischen Produkten. Unzureichende Wirksamkeiten einerseits sowie eine schlechte Dispergierbarkeit in kosmetischen und Lebensmittelzubereitungen andererseits resultieren häufig aus den schlechten Löslichkeiten der Phytosterole.

25

30

Verschiedene Verfahren zur Herstellung Phytosterol-haltiger Formulierungen sind bereits bekannt. So beschreibt EP-A-0 289 636 Solubilisate von Phytosterolen in einer wässrigen Lösung von Polyhydroxyverbindungen oder Sucrose-Fettsäureestern.

35

Weitere flüssige Zubereitungen von Phytosterolen zusammen mit Solubilisatoren sind offenbart in US 3,865,939 und US 5,244,887.

40

EP-A-1 197 153 beschreibt wässrige Dispersionen oder Suspensionen von Phytosterolen in Gegenwart von nicht-sterolartigen Emulgatoren und deren Verwendung in Lebensmitteln, beispielsweise in Brotaufstrichen.

45

WO 01/37681 betrifft wässrige Phytosterol-haltige Zusammensetzungen, erhältlich durch Homogenisieren von Phytosterolen in Wasser in Gegenwart eines wasserlöslichen Proteins, beispielsweise in Gegenwart von Casein und daraus hergestellte wasserdispergierbare  
5 Pulver.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Phytosterol-haltige Formulierungen bereitzustellen, die sowohl in wässrige als auch in ölige Zubereitungen eingearbeitet werden können.

10

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, enthaltend mindestens ein Phytosterol mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 0,01 bis 100 µm, bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 10 µm, besonders bevorzugt im  
15 Bereich von 0,01 bis 2 µm, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 1 µm.

Als Phytosterole sind im Rahmen der Erfindung bevorzugt die drei Verbindungen Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol sowie  
20 deren hydrierte Derivate Stigmastanol, Campestanol und  $\beta$ -Sito- stanol gemeint. Besonders bevorzugt sind die durch Destillation aus Sojaöl gewonnenen Phytosterol Mischungen, die im wesentlichen aus Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol bestehen.

25 Eine typische aus Pflanzenölen gewonnene Mischung dieser drei Phytosterole besteht aus ca. 40 bis 58 Gew.-%  $\beta$ -Sitosterol, 20 bis 30 Gew.-% Campesterol und 14 bis 22 Gew.-% Stigmasterol.

Die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen sind u.a. auch  
30 dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Phytosterol in teil- amorpher Form vorliegt.

Der Kristallinitätsgrad der Phytosterole in den erfindungsgemäßen Formulierungen läßt sich beispielsweise durch Röntgenbeugungsmes-  
35 sungen bestimmen und liegt im allgemeinen im Bereich kleiner 80 %, bevorzugt im Bereich von 30 bis 80 %, besonders bevorzugt im Bereich von 50 bis 80 %.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Phytosterol-Formulie-  
40 rungen ist dadurch gekennzeichnet, dass das Phytosterol in einer Schutzkolloid-Matrix eingebettet ist.

Geeignete Schutzkolloide sind sowohl elektrisch geladene Polymere (Polyelektrolyte) als auch neutrale Polymere. Typische Beispiele  
45 sind u.a. Gelatine wie Rinder-, Schweine- oder Fischgelatine, Stärke, modifizierte Stärke wie Octenylsuccinat Stärke, Dextrin, Pflanzenproteine wie Sojaproteine, die gegebenenfalls hydroly-

## 3

siert sein können, Pektin, Guar gum, Xanthan, Gummi-Arabikum, Kasein, Natrium-Kaseinat, Ligninsulfonat oder Mischungen davon. Es können aber auch Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Blätter-  
5 schellack und Alginate eingesetzt werden. Weiterhin eignen sich Homo- und Copolymere auf Basis von neutralen, kationischen oder anionischen Monomeren wie z.B. Ethylenoxid, Propylenoxid, Acrylsäure, Maleinsäureanhydrid, Milchsäure, N-Vinylpyrrolidon, Vinylacetat,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Asparaginsäure. Bezüglich näherer Einzelheiten  
10 wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131, verwiesen.

Bevorzugte Schutzkolloide sind Verbindungen, ausgewählt aus der  
15 Gruppe, bestehend aus Gelatine wie Rinder-, Schweine- und Fischgelatine, Pflanzenproteine, Pektin, Kasein, Natrium-Kaseinat, Gummi Arabicum und modifizierte Stärke. Besonders bevorzugt eingesetzte Schutzkolloide sind Pektin, Kasein, Natrium-Kaseinat, Gummi Arabicum, modifizierte Stärke und/oder Fischgelatine.

20

Der Phytosterolgehalt in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt im Bereich von 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 3 bis 35 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 5 bis 25 Gew.-%, wobei sich die  
25 Gew.-Prozentangaben auf die Trockenmasse des Pulvers beziehen.

Die Menge an verwendeten Schutzkolloiden liegt im Bereich von 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 60 Gew.-%. Die Gewichtsprozentangaben beziehen  
30 sich auf die Trockenmasse der Phytosterol-Formulierung.

Zusätzlich können die Phytosterol-Formulierungen noch einen oder mehrere Weichmacher zur Erhöhung der mechanischen Stabilität der Pulver enthalten. Geeignete Weichmacher sind beispielsweise Zuk-  
35 ker und Zuckeralkohole wie Saccharose, Glukose, Laktose, Invertzucker, Sorbit, Mannit, Xylit oder Glycerin. Die Weichmacher können in Mengen von 0,1 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Phytosterol-Formulierungen enthalten sein.

40

Ferner können die Formulierungen einen oder mehrere niedermolekulare oberflächenaktive Verbindungen (Emulgatoren) in einer Konzentration von 0,01 bis 70 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die  
45 Trockenmasse der Phytosterol-Formulierungen enthalten. Als solche eignen sich vor allem amphiphile Verbindungen oder Gemische solcher Verbindungen. Grundsätzlich kommen alle lebensmittel- oder



futtermitteltauglichen sowie pharmakologisch und dermatologisch unbedenklichen Tenside mit einem HLB-Wert von 5 bis 20 in Betracht. Als entsprechende oberflächenaktive Substanzen kommen beispielsweise in Betracht: Ester langkettiger Fettsäuren mit

5 Ascorbinsäure, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren und deren Oxyethylierungsprodukte, Ester von Monofettsäureglyceriden mit Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure oder Diacetylweinsäure, Polyglycerinfettsäureester wie z.B. das Monostearat des Triglycerins, Sorbitanfettsäureester, Propylenglykolfettsäureester und

10 Lecithin. Bevorzugt wird Ascorbylpalmitat eingesetzt.

Weiterhin können die Formulierungen noch einen oder mehrere niedermolekulare Stabilisatoren wie Antioxidantien und/oder Konservierungsmittel enthalten. Geeignete Antioxidantien oder Konservierungsmittel sind beispielsweise  $\alpha$ -Tocopherol, Ascorbinsäure, tert.-Butyl-hydroxytoluol, tert.-Butylhydroxyanisol, Lecithin, Ethoxyquin, Methylparaben, Propylparaben, Sorbinsäure oder Natriumbenzoat. Die Antioxidantien bzw. Konservierungsstoffe können in Mengen von 0,01 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis

15 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Phytosterol-Formulierungen, vorliegen.

Neben den Phytosterolen können die erfindungsgemäßen Formulierungen zusätzlich noch Carotinoide und Vitamine enthalten. Beispiele für Carotinoide sind u.a.  $\beta$ -Carotin, Bixin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureester, Astaxanthin, Lycopin oder Lutein, einzeln oder als Mischung.

25

30 Von den Vitaminen sind bevorzugt fettlösliche Vitamine wie Vitamin E, Vitamin E-Derivate z.B. Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat sowie die K-Vitamine, Vitamin A und Derivate z.B. Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Propionat oder Vitamin A-Palmitat, Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> und Mischungen zu verstehen. Die Bezeichnung Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol, bevorzugt für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol sowie für Tocotrienol.

35

40 Die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass sie sowohl in öligen als auch in wässrigen Systemen, beispielsweise in Getränken gut dispergierbar sind.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung

45 der oben beschriebenen pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

## 5

a<sub>1</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel löst oder

5

a<sub>2</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel löst und

10

b) die nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltene Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids mischt, wobei die hydrophobe Phase des Phytosterols als disperse Phase entsteht, und

15

c) die gebildete Dispersion für die Herstellung eines Trockenpulvers von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.

20

Je nach Art der verwendeten Lösungsmittel kann es sich bei der dispersen Phase im Schritt b) um feste Nanopartikel (Suspension) oder um Nanotröpfchen (Emulsion) handeln.

25

Die in der Stufe a<sub>1</sub>) verwendeten wassermischbaren Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale zu nennen.

30

Zweckmäßig verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 % wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran und/oder Aceton, ganz besonders bevorzugt n-Propanol, Isopropanol und/oder Aceton verwendet.

35

Der Begriff "ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für ein organisches Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit bei Normaldruck von weniger als 10%. Als mögliche Lösungsmittel kommen dabei u.a. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methy-

40

lenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, Carbonsäureester wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Methyl-, Ethyl- oder Isopropylacetat sowie Ether wie Methyl-tert. butylether in Frage. Bevorzugte, mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel sind die folgenden Ver-

45

bindungen aus der Gruppe, bestehend aus Dimethylcarbonat, Propy-

lencarbonat, Ethylformiat, Ethylacetat, Isopropylacetat und Methyl-tert. butylether.

Als Schutzkolloide werden im Verfahrensschritt b) die bereits  
5 eingangs genannten Verbindungen eingesetzt.

Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich zu der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl  
10 oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.-%, bezogen auf das/die Phytosterol(e), zu geben, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der  
15 wässrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man

20 a) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 50°C bis 240°C, bevorzugt im Bereich von 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt von 140°C bis  
25 180°C löst,

b) die erhaltene Lösung mit einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pektin, Kasein, Natrium-Kaseinat, Gummi Arabicum, modifizierte Stärke und Fischgelatine  
30 mischt, wobei sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt und

c) die gebildete Dispersion in ein Trockenpulver überführt.  
35

Ganz besonders bevorzugt handelt es sich hierbei um ein Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern einer Mischung aus Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol.

40 Da die Einwirkung hoher Temperaturen u. U. den gewünschten Gehalt an Phytosterolen herabsetzen kann, löst man das/die Phytosterol(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung  
45 kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

## 7

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man anschließend direkt mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung des Schutzkolloids in der Weise, daß sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Phytosterols/Phytosterole entsteht als disperse Phase.

10

Die mittlere Teilchengröße der nanopartikulären Teilchen in der wäßrigen Dispersion liegt je nach Art der Formulierungsmethode im Bereich von 0,01 bis 100 µm, bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 10 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 2 µm, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 1 µm.

Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung zur oben genannten Dispergierung wird an dieser Stelle auf EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

20

Die Überführung in ein Trockenpulver kann dabei u.a. durch Sprühtrocknung, Sprühkühlung, Gefriertrocknung oder Trocknung im Wirbelbett, gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Überzugsmaterials erfolgen. Als Überzugsmittel eignen sich u.a. Maisstärke, Kieselsäure oder auch Tricalciumphosphat.

25

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der oben genannten pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Phytosterol in einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines Schutzkolloids mahlt und die so erhaltene Phytosterol Suspension für die Herstellung eines Trockenpulvers trocknet.

30

Die Mahlung kann dabei in an sich bekannter Weise z.B. mit einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlentyp so lange gemahlen, bis die Teilchen eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 100 µm, bevorzugt 0,2 bis 50 µm, besonders bevorzugt 0,2 bis 20 µm, ganz besonders bevorzugt 0,2 bis 5 µm, insbesondere 0,2 bis 0,8 µm aufweisen.

40

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür verwendeten Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding sowie in EP-A-0 498 824.

45

## 8

Eine weitere Variante des oben genannten Mahlverfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen auf eine ausreichend hohe Temperatur erhitzt, um ein vollständiges oder teilweises Schmelzen der Phytosterole zu bewirken, und man diese Schmelze vor der Überführung in ein Trockenpulver wieder abkühlt. Bevorzugt wird dabei die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen über einen Zeitraum von 0,05 bis 200 Sekunden, bevorzugt 0,2 bis 100 Sekunden auf eine Temperatur von 150 bis 200°C gehalten und vor der Überführung in ein Trockenpulver auf eine Temperatur von zwischen 20 und 80°C abgekühlt.

Je nach Trocknungsmethode weisen die Phytosterol-haltigen Trockenpulver eine mittlere Partikelgröße von 100 bis 1000 µm bevorzugt von 200 bis 800 µm, besonders bevorzugt von 250 bis 600 µm auf. Diese Pulver stellen Agglomerate (Sekundärteilchen) der bereits eingangs mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 0,01 bis 100 µm beschriebenen Primärteilchen dar.

Die Bestimmung der Partikelgröße, sowohl der Primär- als auch der Sekundärteilchen, erfolgt dabei mit Hilfe bekannter Meßmethoden u.a. über Fraunhofer Beugung sowie bei Partikeln kleiner 5 µm mit Hilfe dynamischer Lichtstreuung.

Die erfindungsgemäßen Trockenpulver zeichnen sich u.a. dadurch aus, daß sie sich in wäßrigen Systemen unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich von 0,01 bis 1 µm problemlos wieder redispergieren lassen.

Die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen eignen sich u.a. als Zusatzstoff für Lebensmittelzubereitungen und Tierfuttermittel, als Mittel für die Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer Zubereitungen sowie für die Herstellung von Nahrungsergänzungspräparaten im Human- und Tierbereich.

Ein typisches Einsatzgebiet im Lebensmittelbereich ist beispielsweise die Verwendung in Getränken, Milchprodukten wie Käse, Joghurt, Milchmodgetränke oder Milchspeiseeis sowie in Salatdressings, Saucen und Mayonnaisen aber auch in Wurstwaren und in Süßwaren.

Bevorzugt lassen sich die Suspensionen als Futtermittelzusatz in der Tierernährung einsetzen, insbesondere zum Auftragen bzw. Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere in Form flüssiger Zubereitungen, in denen die erfindungsgemäßen pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen in einem Öl dispergiert vorliegen.

5

Als Öle kommen dabei in der Regel alle physiologisch unbedenklichen Öle - sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs - in Frage, insbesondere solche Öle, die bei 20°C flüssig sind bzw. die in der Suspension bei 20°C allein oder zusammen mit anderen Ölen die flüssige Phase bilden. Bevorzugt zu nennen sind in diesem Zusammenhang Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl. Für die Tierernährung besonders bevorzugt sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl und Erdnußöl.

10

Diese flüssigen Zubereitungen können beispielsweise durch direktes Aufsprühen auf Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application" verabreicht werden.

20

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht darin, daß man beispielsweise die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

25 Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883.

Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung von Getränken, Milchprodukten wie

30 Joghurt, Milchmixgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für Vitamin-haltige Körperpflegemittel beispielsweise in Form

35 einer Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

Im Kosmetikbereich können die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen beispielsweise als Emollient oder auch als Wirkstoff

40 in Hautpflegemittel verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die oben beschriebenen Phytosterol-Formulierungen.

45

## 10

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Phytosterol-Formulierung enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie Hart- und Weichgelatine-kapseln zu verstehen.

5

Als Lebensmittel sind beispielsweise Getränke, Milchprodukte wie Käse, Joghurt, Milchmixgetränke oder Milchspeiseeis sowie Salatdressings, Saucen oder Mayonnaisen Süßwaren und Wurstwaren gemeint, die die oben beschriebenen Phytosterol-Formulierungen ent-

10 halten.

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere Hautpflegemittel und dekorative Körperpflegemittel wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer Creme, einer Lotion, eines Puders oder auch als Rouge.

15

Die pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich zur Prophylaxe oder Therapie eines zu hohen Cholesterinspiegels.

20

In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen näher erläutert. Einzelheiten zu der in den Beispielen verwendeten Apparatur finden sich in EP-B-0 065 193.

25

#### Beispiel 1

Phytosterol Trockenpulver mit Natrium-Kaseinat

30 In einer Vorlage wurden 21 g Phytosterol (Fa. ADM, USA) und 2,1 g Ascorbylpalmitat in 360 g Aceton bei Raumtemperatur gelöst. In einer zweiten Vorlage wurden 35 g Na-Kaseinat und 35 g Saccharose in 4000 g vollentsalztem Wasser bei 70°C gelöst. Die Lösemittelphase, die auf 86,8°C eingestellt war, wurde anschließend mit einer Pumprate von 0,92 kg/h mit der wässrigen Phase bei Raumtemperatur mit einer Pumprate von 30,3 kg/h kontinuierlich vermischt. Die so entstandene Wirkstoffdispersion wurde an einem Rotationsverdampfer bei 65°C und einem Druck von 200 mbar von Aceton befreit und auf einen Feststoffgehalt von 11,5 Gew.-% aufkonzentriert. Die dabei entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen eine Teilchengröße von 203 nm auf.

40

Anschließend wurde diese Dispersion auf einem Laborsprühturm sprühgetrocknet. Der Phytosterolgehalt in dem so erhaltenen Trockenpulver betrug 26 Gew.-%. Das Trockenpulver ist in Wasser dis-

45

## 11

pergierbar und nach Redispergierung ergab sich eine Teilchengröße von 1,08  $\mu\text{m}$ .

## Beispiel 2

5

Phytosterol Trockenpulver mit modifizierter Stärke

- In einer Vorlage wurden 21 g Phytosterol (Fa. ADM, USA) und 2,1 g Ascorbylpalmitat in 360 g Aceton bei Raumtemperatur gelöst. In  
10 einer zweiten Vorlage wurden 35 g modifizierte Stärke (Emcap 12633, Fa. Cerestar, Krefeld) und 35 g Saccharose in 4000 g voll-  
entsalztem Wasser bei 70°C gelöst. Die Lösemittelphase, die auf 94,9°C eingestellt war, wurde anschließend mit einer Pumprate von 2,61 kg/h mit der wässrigen Phase bei Raumtemperatur mit einer  
15 Pumprate von 30,0 kg/h kontinuierlich vermischt. Die so entstandene Wirkstoffdispersion wurde an einem Rotationsverdampfer bei 65°C und einem Druck von 200 mbar von Aceton befreit und auf einen Feststoffgehalt von 9,1 Gew.-% aufkonzentriert. Die dabei ent-  
standenen Wirkstoffteilchen wiesen eine Teilchengröße von 264 nm  
20 auf.

- Anschließend wurde diese Dispersion auf einem Laborsprühturm sprühgetrocknet. Der Phytosterolgehalt in dem so erhaltenen Trockenpulver betrug 20,7 Gew.-%. Das Trockenpulver ist in Wasser  
25 dispergierbar und nach Redispergierung ergab sich eine Teilchengröße von 2,3  $\mu\text{m}$ .

## Beispiel 3

- 30 Phytosterol Trockenpulver mit modifizierter Stärke

- 40 g Phytosterol (Fa. ADM, USA), 6 g Ascorbylpalmitat und 40 g modifizierte Stärke (Capsul MKH, Fa. National Starch, Hamburg) wurden bei Raumtemperatur in 400 g vollentsalztem Wasser suspen-  
35 diert. Der pH-Wert wurde anschließend mit 1 M NaOH auf pH 7,1 eingestellt. Diese Suspension wurde dann zusammen mit 2000 g Keramikugeln (Zirkoniumoxid, Toray) des Durchmessers 1 mm in eine 1000 ml Glasflasche gegeben. Die Suspension wurde dann in dieser Glasflasche 8 Stunden auf einem Dispergiergerät (Red Devil) dis-  
40 pergiert. Die Wirkstoffteilchen hatten danach eine Größe von 585 nm.

- Nach Abtrennung der Mahlkörper wurde 344 g Dispersion erhalten. In dieser wurden 28,3 g Saccharose gelöst. Anschließend wurde  
45 diese Dispersion auf einem Laborsprühturm sprühgetrocknet. Der



## 12

Phytosterolgehalt in dem so erhaltenen Trockenpulver betrug 19,2 Gew.-%. Das Trockenpulver ist in Wasser dispergierbar und nach Redispergierung ergab sich eine Teilchengröße von 1,2  $\mu\text{m}$ .

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Pulverförmige Phytosterol-Formulierungen

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft pulverförmige Phytosterol-Formulierungen,  
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung.

10

15

20

25

30

35

40

45